

Antimikrobna aktivnost sastojaka biljaka

Nada Kovačević *, Tatjana Kundaković

Institut za farmakognoziju, Farmaceutski fakultet,
Vojvode Stepe 450, Beograd

Uvod

Carstvo gljiva omogućilo je čovečanstvu značajan napredak u lečenju infektivnih bolesti, što je direktno uticalo na smanjenje smrtnosti stanovništva. Gljive *Penicillium* sintetišu penicilin i grizeofulvin, cefalosporini su produkti izolovani iz *Cephalosporium acremonium* (syn. *Acrimonium crisogenum*), a fuzidinska kiselina je metabolit *Acrimonium fusioides* (syn. *Fusidium coccineum*). Aktinomicete (*Streptomyces*, *Micromonospora*) proizvode mnoštvo supstanci različitih struktura koje su kasnije razvijene u moćne antimikrobne lekove (vakcinomicin, eritromicin, hloramfenikol, kanamicin, linkomicin, nistatin, daunorubicin, doksorubicin, daktinomicin...). Gljive i bakterije su danas korisne i zbog mogućnosti na budu vektori gena i za proizvodnju određenih supstanci procesima fermentacije (1,2).

Carstvo biljaka pružilo je supstance koje deluju kao antimikrobni agensi (berberidin, sangvinarin, solasodin, solamargin), antimalarici (hinin, artemizinin), amebicidi (*ipécacuanha*-alkaloidi; emetin i cefelin), anthelmintici (*punica*-alkaloidi, derivate floroglucinola) i antiparazitici (*veratrum*-alkaloide; protoveratrin). Današnja primena ovih sastojaka i biljaka koje ih sadrže u terapijske svrhe, zavisi od mnogih činilaca. Generalno, retko se koriste najviše zato što su sintetisane druge supstance boljih terapijskih karakteristika (1,2).

* nada.kovacevic@pharmacy.bg.ac.yu

Samonikle biljke pružaju ogromnu mogućnost i predstavljaju bogatu bazu za otkrivanje novih hemijskih struktura koje ispoljavaju antimikrobnu aktivnost. Nove supstance prirodnog porekla pružaju nove modele struktura potencijalnih antibiotika. Otkrivanje i razvoj novih antibiotika su neophodni zbog stalne borbe mikroorganizama i lekova, česte su i brze pojave rezistencije. Naročito je intenzivna potraga za antivirusnim agensima. Pored istraživanja retkih, endemičnih i neispitanih biljaka, intenzivan je i rad na proveri efikasnosti nekih biljnih lekova koji se vekovima koriste kod infektivnih bolesti. I ovakav pristup pruža nove podatke o sastojcima koji su nosioci ovakve aktivnosti ili načinu pripreme efikasnih terapijskih sredstava.

Konkretna primena biljnih lekova u terapiji bolesti prouzrokovanih patogenim mikroorganizmima nema veći značaj zbog nedovoljno podataka o *in vivo* efektima, ali i zbog činjenice da je aktivnost prirodnih supstanci srednjeg intenziteta. Biljni lekovi se koriste, uglavnom, kao antiseptici i za profilaksu infektivnih bolesti. Za ovakve namene, njihova primena može da ima sasvim zadovoljavajući terapijski efekat.

Antimikrobna aktivnost biljaka i biljnih sastojaka

Jedan od najznačajnijih ciljeva istraživačkih timova širom sveta je otkrivanje biljaka i definisanje hemijskih sastojaka koji ispoljavaju antimikrobnu aktivnost. Kao mali primer ovakvih tvrdnji je činjenica da je na poslednjem *Kongresu Svetske sekcije za ispitivanje lekovitog bilja* (2-7 Septembar 2007, Grac, Austrija) jedna od tema sekcijskog rada bila „Antimikrobna aktivnost prirodnih proizvoda” (*Natural products with antimicrobial activity*). U okviru ove sekcije prezentovano je preko 230 eksperimentalnih radova (3). Ipak, najveći broj radova se odnosi na *in vitro* ispitivanja, što je zaista daleko od zvanične potvrde terapijske efikasnosti.

Biljke poseduju skoro neograničenu sposobnost sinteze hemijski raznovrsnih niskomolekulskih jedinjenja, kroz različite biosintetske puteve sekundarnog metabolizma. Sintaza ovih supstanci, često, predstavlja mehanizam odbrane i odgovor biljke na napad biljnih patogena i pojavu infekcije (fitoaleksini) (4). Ako u biljci imaju ovakvu ulogu, sasvim je jasno, da će je ova jedinjenja ispoljiti i u *in vitro* uslovima. Ipak, kao što je i napomenuto, ekstrapolacija ka *in vivo* efikasnosti nije tako jednostavna, pa zato i nema puno biljnih lekova potvrđene efikasnosti i opravdane primene kod infektivnih oboljenja. Takođe, i pored intenzivnih istraživanja viših biljaka, farmaceutska industrija nije otkrila potentno, netoksično jedinjenje širokog antimikrobnog spektra koje bi vredelo dalje transformisati radi dobijanja novog antibiotika (5).

Istraživanja poslednjih decenija su definisala najvažnije sastojke biljaka koji poseduju antimikrobnu aktivnost. Ovi sastojci su i odgovorni za određenu delotvornost biljnih droga. Potvrđeno je da antimikrobnu aktivnost poseduju brojni polifenolni sastojci biljaka (jednostavni polifenoli, fenolne kiseline, lignani, hinoni, flavonoidi, tanini, kumarini), terpenoidi i etarska ulja, alkalodi, lektini, polipeptidi, poliacetileni, masne kiseline pa čak i neki jednostavni šećeri ili organske kiseline (6).

Možda su i najdetaljnije ispitivana etarska ulja (kao smeše) odnosno pojedinačni sastojci etarskih ulja (7,8). Poslenjih dvadesetak godina, intenzivno je ispitivanja flavonoidnih jedinjenja. Što se tiče antimikrobne aktivnosti, pokazalo se da su flavonoidi robinetin, miricetin, apigenin, rutin, galangin, 2,4,2'-trihidroksi-5'-metil halkon i lanhokarpol proglašeni za *leading* supstance. Flavonoidi inhibiraju rast mikroorganizama različitim mehanizmom: kvercetin inhibira DNK girazu i energetskei metabolizam, soforaflavon G i (-) - epigalokatehingalat inhibiraju funkciju citoplazičke membrane, likohalkoni A i C inhibiraju energetskei metabolizam i td. (9). Neki od dostupnih podataka o predloženim mehanizmima preko kojih sastojci biljaka ostvaruju antimikrobnu aktivnost predstavljeni su u Tabeli I.

Tabela I Primeri klasa biljnih sastojaka antimikrobnog delovanja (6)
Table I Some classes of natural compounds with antimicrobial activity

Klasa	Jedinjenje	Mehanizam delovanja
Jednostavni fenoli	Katehol	Lišavanje supstrata
	Epikatehin	Oštećenje membrane
Fenolne kiseline	Cimetna kiselina	
Hinon	Hipericin	Vezivanje za adhezin, kompleksiranje sa ćelijskim zidom i inaktivacija enzima
Flavonoidi	Hrizin	Vezivanje za adhezin, kompleksiranje sa ćelijskim zidom i inaktivacija enzima
	Abisinon	Inaktivacija enzima Inhibicija HIV reverzne transkriptaze
Tanini	Elagnitanin	Vezuje se za proteine Vezuje se za adhezin Preuzima supstrat Kompleksira se sa ćelijskim zidom Oštećuje membranu
Kumarin	Varfarin	Interakcija sa DNK eukariota

Klasa	Jedinjenje	Mehanizam delovanja
Alkaloidi	Kapsaicin	Oštećuje membranu
	Berberin Piperin	Ugrađuje se u ćelijski zid i/ili DNK
Lektini	Manoza-specifičan aglutinin	Blokira fuziju virusa
	Fabatin	Formira disulfidne mostove

Pored uobičajenog skrininga antimikrobne aktivnosti biljnih ekstrakata, shodno savremenim problemima i potrebama, rade se i određena specifična ispitivanja prirodnih proizvoda. Navedeno je nekoliko primera.

Ispituje se aktivnost biljnih ekstrakata i sastojaka, između ostalog, na sojeve bakterija rezistentne na određene antibiotike. Ispitivani su ekstrakti nekoliko biljaka i eugenola, farnezola, benzojeve i cimetine kiseline. Najbolji rezultati su dobijeni sa ekstraktima ploda biljaka *Caryophyllus aromaticus* (karanfilić) i *Syzygium joabolanum* (inhibicija rasta testiranih sojeva mikroorganizama 57-64 %). Rezistentni sojevi su bili još osetljiviji na delovanje ekstrakata (inhibicija rasta 83 %). Takođe, primena ekstrakata plodova karanfilića i jabolana, kore nara i herbe timijana kombinovana sa antibioticima, dovela je do sinergističkog efekta i značajno umanjila rast rezistentnih sojeva mikroorganizama (ovakva primena je bila naročito delotvorno kod *Pseudomonas aeruginosa*) (10).

Neki istraživači razvijaju ideju korišćenja nekoliko supstanci relativno slabe antimikrobne aktivnosti koje bi delovale sinergistički i rezultirale dobrim i snažnim antimikrobnim efektom. Ovakva ideja je preuzeta iz prirode i podražava odgovor biljaka i životinja na infekciju, produkcijom različitih odbrambenih supstanci (5).

Hemijske supstance izolovane iz biljaka, potvrđene antimikrobne aktivnosti, služe za hemijsku transformaciju u cilju dobijanja potentnijih i boljih antimikrobnih supstanci i lekova. Tako, na primer, sintetisani su derivati katehina koji su na 3-OH bili supstituisani različitim alkil i aromatičnim radikalima. Potvrđeno je da su derivati kod kojih je uveden radikal bio srednje dužine (7-9 C atoma) ispoljava bolje antivirusno (virus influence) delovanje *in vitro* i *in ovo*. Ovo ukazuje da primena ekstrakata zelenog čaja i samog napitka, možda, zaista može delovati profilaktički i predstavljati zaštitu od gripa ili nekih drugih infekcija (11).

Ispitivanje delovanja poznatih tradicionalnih lekovitih biljaka na bakterije i gljive koje su uzročnici infektivnih bolesti kože, takođe je predmet savremenih istraživanja (12,13).

Biljke i biljni sastojci i *Helicobacter pylori*

Svakako da se poslednjih godina traga za biljkama koji deluju na *Helicobacter pylori*. Potvrđeno je da mnogi sastojci biljaka imaju snažno inhibitorno delovanje na *Helicobacter pylori*, *in vitro*.

Utvrđena je da eugenol i cinamilaldehid inhibiraju rast *H. pylori* (MIC 2 µg/ml), da efekat nastupa posle 9-12 h inkubacije, a aktivnost je čak intenzivirana u kiseloj sredini (pH oko 3) (14).

Ispitivani su i drugi biljni proizvodi i određena MIC za *H. pylori*; za alicin ona iznosi 6–12 µg/ml, dialildisulfid 8–32 µg/ml, za ajoene 10–25 µg/ml, tiosulfinate 40 µg/ml, vinilditiine 100 µg/ml, epigalokatehin galat 50–100 µg/ml i sprášeni beli luk 250 µg/ml. Potvrđena je aktivnost nekih etarskih ulja na rast *H. pylori*; npr. ulje limun trave, *Cymbopogon* spp.

Ako posmatramo eugenol i cimetaldehid, oni su sastojci nekih začinskih biljaka (cimet, karanfilić) koje se često koriste u tropskom regionu. U dozama u kojima se uobičajeno primenjuju, ne pokazuju toksičnost. Pored antimikrobne, poseduju i antioksidantnu aktivnost, što značajno upotpunjuje njihovo delovanje i efekte na humani i animalni organizam. Studije na životinjama ukazuju da kora cimeta može odložiti nastanak ulkusa. Potvrđeno je da eugenol ispoljava i antiinflamatorni i anti-ulkusni efekat. Znači da bi i primena nekih začina, koji sadrže eugenol i cimetaldehid, potencijalno mogla da ima profilaktički efekat na pojavu ulkusa na želucu (14,15,16,17,18,19,20).

Biljke i biljni sastojci i virus humane imunodeficijencije – HIV

Poslednjih desetak godina velika pažnja je posvećena proučavanju biljaka kao izvora novih anti-HIV supstanci. Opsežna istraživanja su rezultirala izolacijom velikog broja hemijski raznorodnih jedinjenja koja interferuju sa različitim ciljnim mestima i utiču na procese, počev od samog vezivanja virusa HIV za ćeliju domaćina pa do njenog oslobađanja. Interesantno je da je pokazano da, ponekad, jedinjenja hemijski veoma slične strukture ispoljavaju efekte na virus sasvim različitim mehanizmom. Takođe, potvrđeno je da su nekada efekti postignuti primenom ekstrakta intenzivniji u odnosu na delovanje pojedinačnih jedinjenja izolovanih iz istog ekstrakta. Znači da različiti sastojci ekstrakta reaguju sa različitim ciljnim mestima i inhibiraju različite faze njegovog razvojnog ciklusa.

Tabela II Biljke i sastojci biljaka koje ispoljavaju anti-HIV aktivnost (6)
Table II Plants and their constituents with anti-HIV activity (6)

Ciljno mesto	Supstanca	Klasa	Biljka
Reverzna transkriptaza	Elagitanin	Tanini	<i>Maprounea africana</i>
	Hidroksimapunjska kiselina	Terpenoidi	
	Betulinska kiselina	Terpenoidi	<i>Syzigium claviflorum</i>
	Katehin	Polifenol	
	Kvercetin, miricetin, bajkalin	Flavonoidi	<i>Quercus robur</i>
	Nigrinska kiselina	Terpenoidi	<i>Schisandra sphaerandra</i>
	Amentoflavon, skutelarein	Flavono	
	Benzofenantridin	Alakaloid	
	Protoberberin		
	Psihotrin	Alkaloid	<i>Cephaelis ipecacuanha</i>
	Mikelamin B, D	Alkaloid	<i>Ancistrocladus korupensis</i>
	Suksdorfin	Kumarin	<i>Lomatium suksdorfii</i>
	Koriandrin	Kumarin	<i>Coriandrum sativum</i>
	Kafena kiselina	Fenolkarbonska kiselina	<i>Hysopus officinalis</i>
	Kornuzin	Tanin	<i>Cornus</i>
	Svertifrankezid	Flavonoid	<i>Swertia frachetiana</i>
		Flavonoid	
	Glicirizin	Triterpen	<i>Glycyrrhiza glabra</i>
		Proteini	<i>Opuntia streptacantha</i>
		Lignani	<i>Thuja occidentalis</i>
	Polisaharidi		
	Flavonoidi - kompleks	<i>Pinus parvifloris</i>	

Ciljno mesto	Supstanca	Klasa	Biljka
Integraza		Proteini	<i>Mormordica charantia</i>
		Lektini	
	Kafena kiselina	Fenolkarbonske kiseline	
	Kurkumin	Terpenoid	<i>Curcuma longa</i>
	Kvercetin	Flavonoid	<i>Quercus rubra</i>
Proteaza	Karnozolinska kiselina	Terpenoid	<i>Rosmarinus officinalis</i>
	Ursolna kiselina	Triterpen	<i>Geum japonicum</i>
Adsorpcija	Manoza-specifični lektin	Lektini	<i>Galanthus, Narcissus, Amaryllis, Gerardia</i>
	Prunelin	Polisaharid	<i>Prunella vulgaris</i>
Virusna fuzija	Manoza-, acetilglukozamin	Lektin	<i>Cymbidium</i> <i>Listeria ovata, Urtica dioica, Epiactis helleborine</i>
Formiranje pregrada		Propolis	
	Mikelamin B, D	Alkaloid	<i>Ancistrocladus korupensis</i>
		Polisaharidi	<i>Hyssopus officinalis</i>
Interferencija sa celularnim faktorima	Hrizin	Flavonoid	<i>Chrysanthemum morifolium</i>
	Hipericin	Antrahinon	<i>Hypericum</i>
		Ribozom-inaktivirajući proteini	<i>Cucurbitaceae</i> familija
Nepoznato	Zingribozid R-1	Terpenoid	<i>Panax zingiberensis</i>
	Tiarubrin	Terpenoid	Asteraceae familija
	Hrizin	Flavonoid	<i>Chrysanthemum morifolium</i>

Veliki broj sastojaka biljaka (neki su nabrojani u Tabeli II) ispoljavaju delovanje na HIV *in vitro*. I u ovom slučaju, jako je malo podataka koji efikasnost njihove primene kod pacijenata. Od velikog broja ispitanih jedinjenja, treba izdvojiti nekoliko: (+)-kalanolid A (piranokumarin izolovan iz *Calophyllum lanigerum*) koji deluje kao inhibitor reverzne transkriptaze i mikelamin D (naftilizohinolinski alkaloid izolovan iz *Ancistrocladus korupensis*) koji inhibira ćelijsku fuziju i formiranje sinticijuma. Ova dva jedinjenja su predložena za predkliničku fazu ispitivanja. Interesantna su i

fenolna jedinjenja biljaka koja, uglavnom, deluju na adsorpciju virusa, zatim alkaloid kastanospermin kao inhibitor transkriptaze i naftohinon hipericin kao inhibitor *budding* (6,21). Ako govorimo o ekstraktima, interesantni rezultati produženog života miševa inficiranih HIV-om, pokazali su ekstrakti korena sladića, *Glycyrrhizae glabra* i kaktusa *Opuntia streptacantha* (21,22,23).

Prirodni proizvodi u apotekama

Kao što je rečeno, nema biljnih proizvoda, zvanično stavljenih u promet, kojima se pripisuje antibiotsko delovanje. Na tržištu SAD se nalaze paste za zube koje sadrže alkaloid sangvinarin i koriste se za sprečavanje pojave i razvoja dentalnog karijesa. Ovi, a i neki preparati na bazi berberina ne mogu se smatrati biljnim proizvodima jer sadrže pojedinačna jedinjenja izolovana iz biljaka.

Kod nas se uglavnom govori o biljnim antisepticima koji se koriste za profilaksu i terapiju infekcija gornjih disajnih puteva, npr. Detaljnije će biti reči o preparatima koji sadrže ekstrakte lišajeva i usninsku kiselinu (ili njene soli), kao i primeni nekih preparata sa etarskim uljima ili mešavinama terpena.

Biljni antiseptici su korisni i kod urinarnih infekcija. Biće spomenuti rezultati preliminarnih ispitivanja antimikrobne aktivnosti ploda brusnice (evropske) *Vaccinium vitis-idea* i uticaj na adhezivnost *Escherichia coli*, *in vitro* (ispitivanja u okviru projekta broj 143012 Ministarstva nauke Republike Srbije).

Literatura

1. R. Hänsel, O. Sticher, E. Steinegger: *Pharmakognosie-Phytopharmazie*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1999.
2. V. Varagić, M. Milošević: *Farmakologija*, Elit-Medica, Beograd, 2001.
3. *Planta Medica*, 73 (2007) Book of Abstracts, 55th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant Research (2-7. Septembar 2007, Graz, Austria), 848-919.
4. harborm
5. K. Lewis, F.M. Ausubel. Prospect for plant-derived antibacterials, *Natural biotechnology* 24 (2006) 1504-1507
6. M.M. Cowan. Plants products as antimicrobial agents, *Clinical Microbiology Reviews* 12 (1999) 564-582.
7. K.A. Hammer, C.F. Carson, T.V. Riley. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts, *Journal of Applied Microbiology* 86 (1999) 985-990.
8. H.J.D. Dorman, S.G. Deans. Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils, *Journal of Applied Microbiology* 88 (2000) 300-316.
9. T.P.T. Cushnie, A.J. Lamb. Antimicrobial activity of flavonoids, *International Journal of Antimicrobial Agents* 26 (2005) 343-356.
10. G.G.F. Nascimento, J. Locatelli, P.C. Freitas, G.L. Silva. Antibacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria, *Brazilian Journal of Microbiology* 31 (2000) 247-256.
11. J.M. Song, K.D. Pak, K.W. Lee, Y.H. Byun, J.H. Park, S.H. Kim, J.H. Kim, B.L. Seong. Biological evaluation of anti-influenza viral activity of semi-synthetic catechin derivatives, *Antiviral Research* 76 (2007) 178-185.
12. M. Ristić, M. Soković, D. Grubišić, N. Kovačević. Chemical analysis and antifungal activity of the essential oil of *Achillea atrata* L., *The Journal of Essential Oil Research*, 16 (2004) 75-78.
13. S. Weckesser, K. Engel, B. Simon-Haarhaus, A. Wittmer, K. Pelz, C.M. Schempp. Screening of plant extracts for antimicrobial activity against bacteria and yeasts with dermatological relevance, *Phytomedicine* 14 (2007) 508-516.
14. M.A. Shaik, K.A. Aleem, A. Irshad, M. Musaddiq, A.S. Khaja, H. Polasa, L. Venkateswar, H.M. Chittoor, L.A. Sechi, A. Niyaz. Antimicrobial activities of Eugenol and Cinnamaldehyde against the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 4 (2005) 20.
15. E. A. O'Gara, D.J. Hill, D.J. Maslin: Activities of garlic oil, garlic powder, and their diallyl constituents against *Helicobacter pylori*. *Appl Environ Microbiol* 66 (2000) 2269-2273.
16. M. Tabak, R. Armon, I. Neeman: Cinnamon extracts inhibitory effect on *Helicobacter pylori*. *J Ethnopharmacol* 67 (1999) 269-277.

17. M. Tabak, R. Armon, I. Potasman, I. Neeman: In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* by extracts of thyme. *J Appl Bacteriol* 80 (1996) 667-672.
18. G.P. Sivam, J.W. Lampe, B. Ulness, S.R. Swanzy, J.D. Potter: *Helicobacter pylori* – In vitro susceptibility to garlic (*Allium sativum*) extract. *Nutr Cancer* 27 (1997) 118-121.
19. T. Ohno, M. Kita, Y. Yamaoka, S. Imamura, T. Yamamoto, S. Mitsufuji, T. Kodama, K. Kashima, J. Imanishi: Antimicrobial activity of essential oils against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 8 (2003) 207-215.
20. K. Mabe, M. Yamada, I. Oguni, T. Takahashi: In vitro and in vivo activities of tea catechins against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 43 (1999) 1788-1791.
21. F. De Simon, R. Aquino, N. De Tommasi, N. Mahmood, S. Piacente, C. Pizza, Anti-HIV Aromatic compounds from higher plants: in *Bioactive compounds from natural sources* (C. Tringali, ed.), Taylor&Francis, London and New York, 2001, 306-335.
22. L. Wang, T. Ma, G. Lium, Recent progress in *Calophyllum* coumarins as potent anti-HIV agents, in: *Medicinal chemistry of bioactive natural products* (X-T. Liang, W-S. Fang, eds.), John Willey & Sons Inc., Publication, Hooken (2006) 325-355.
23. A.J. Vlietinck, T. De Bruyne, S. Apres, L.A. Pieters. Plant derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection, *Planta medica* 64 (1998) 97-109.

Antimicrobial activity of plant constituents

Nada Kovačević, Tatjana Kundaković

Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy,
Vojvode Stepe 450, Belgrade

Summary

For a long period of time, plants have been a good source of natural products and chemicals for maintaining human health and for treatment of some illness. It is known and proved by *in vitro* experiments that numerous chemicals isolated from plants possess antimicrobial activity. Those substances belong to the different chemical classes: terpenoids and essential oils, triterpenoids and triterpenoidal saponins, steroidal saponins, sesquiterpenes, diterpenes, alkaloids, flavonoids, quinones, polyols, tannins, simple phenols, phenocarboxylic acids, coumarines, lignans, lectines, proteins, fatty acids, sugars etc. The potential for developing those substances to the antibiotic remedies is not so big and powerful. But chemical compounds isolated from natural sources could be inspiration for new drugs. Besides, natural products (substance) with weak antibacterial activity could be combined; the effect of those mixtures is better than after application of each product (substance) alone.

Many compounds of plant origin have been identified that inhibit different stage in the replication cycle of human immunodeficiency virus. The main information are given in this text.

There is no lot of herbal remedies, at the market, labelled as herbal antibiotics. Herbs and herbal drugs containing substances with antimicrobial activity are mainly declared as antiseptics and can be used for treatment of oral and different condition of upper respiratory tract, urinary tract, skin etc.
